



TITLE:

Studies on anti-inflammatory effects and underlying molecular mechanisms of marine carotenoids(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Manabe, Yuki

CITATION:

Manabe, Yuki. Studies on anti-inflammatory effects and underlying molecular mechanisms of marine carotenoids. 京都大学, 2020, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13346>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2021-02-28に公開

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	真鍋 祐樹
論文題目	Studies on anti-inflammatory effects and underlying molecular mechanisms of marine carotenoids (マリンカロテノイドの抗炎症作用とその分子メカニズムに関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>カロテノイドは天然に広く分布する暖色系脂溶性色素である。光合成の補助色素として機能するため、ほとんどの光合成生物がカロテノイドを有している。一方、動物はカロテノイドの生合成経路を持たないが、ビタミンA前駆物質や抗酸化物質として、カロテノイドを生命活動の維持に利用しており、化学構造を代謝変換させることもできる。これまでに800種類以上のカロテノイドが同定されており、日常的な食事の中にも含まれている。とくに海洋生物が有するカロテノイド（マリンカロテノイド）は、陸上生物のものと比較して、特徴的な化学構造を有していることが多い。さらに日本の食習慣の特徴として、海産物の摂食量が多いことが挙げられることから、マリンカロテノイドの食経験は豊富といえる。したがって、マリンカロテノイドは新規の食品機能成分の探索源としても有望である。近年、慢性炎症が様々な疾患に関与していることが明らかにされており、抗炎症物質は多種多様な疾患の予防と改善に役立つことが期待される。以上の背景から、本研究はカロテノイドが炎症反応に与える影響を評価し、そのメカニズムを解明することで、カロテノイドの新たな食品機能を見出すことを目的としたものである。本論文の内容は以下のように要約される。</p>			
<p>1. 細胞膜上にはスフィンゴ脂質やコレステロールなどが集積して形成される微小領域（脂質ラフト）が存在する。脂質ラフトは、細胞内に効率よくシグナルを伝達するためのプラットフォームとして機能しており、ある種の免疫受容体は、リガンドとの結合に伴い、脂質ラフトへと移行することでシグナルを伝達することが知られている。そこで本研究は、B細胞受容体（BCR）をモデルとしてスクリーニング法を構築し、受容体の脂質ラフトへの移行を阻害するマリンカロテノイドを探索した。その結果、12種類のマリンカロテノイドがBCRの脂質ラフトへの移行を抑制することを見出した。化学構造と活性の相関から、8位の炭素原子にケト基を有すること（C8-ケトカロテノイド）が抑制活性に重要な要素の一つであることが示された。</p>			
<p>2. マスト細胞は、細胞表面に発現する高親和性IgE受容体（FcεRI）とIgE抗体を介して、生体内に侵入してきた異物（抗原）を認識し、ヒスタミンなどの炎症性メディエーターを放出する（脱顆粒反応）。マスト細胞の脱顆粒反応は、I型アレルギーにおける主要な炎症反応として知られ、抗原と結合したFcεRI/IgE複合体の脂質ラフトへの移行によって誘導される。脱顆粒反応を阻害するマリンカロテノイドを探索したところ、C8-ケトカロテノイドを含む12種類のマリンカロテノイドに脱顆粒抑制作用が認められたが、ケト基を持たないカロテノイドにも強い脱顆粒抑制作用が認められた。これらの結果より、マリンカロテノイドの脱顆粒抑制作用には、受容体の脂質ラフトへの移行阻害とは異なる作用メカニズムの寄与も推測された。</p>			
<p>3. 経口摂取によって十分に到達し得るカロテノイドの血漿中濃度を考慮して、脱顆粒に与える影響を評価したところ、4種類のC8-ケトカロテノイドに抑制作用が認められた。なかでも緑藻に含まれるシフォナキサンチンに注目し、モデル動物を用いて検証したところ、シフォナキサンチンの経口摂取による抗アレルギー作用が示された。作用メカニズムについて、細胞膜を構成するリン脂質の組成変化に注目した解析を進めたところ、シフォナキサンチンはスフィンゴミエリン合成酵素1の活性化を介して脱顆粒反応を抑制することが初めて見出された。</p>			

4. 終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products, AGEs) は、還元糖などのカルボニル基とタンパク質などのアミノ基の非酵素的反応によって生成する物質である。とくに糖尿病による持続的な高血糖状態によって生体内での生成が促進され、糖尿病性腎障害の病変部やアテローム性動脈硬化症のプラークなどに蓄積していることが報告されている。AGEs誘導性の炎症反応に対して抑制作用を示すマリシカロテノイドを探索したところ、評価した17種類のマリシカロテノイドのなかで、シフォナキサンチンにのみ強い抑制作用が認められた。さらに、その作用メカニズムに小胞体ストレスの緩和が関与していることを明らかにした。

5. カロテノイドは、受動拡散やトランスポーターを介した促進拡散によって小腸上皮細胞に取り込まれることが知られている。そこで、シフォナキサンチンの消化管吸収メカニズムについて、とくにトランスポーターを介した促進拡散に注目して評価した。コレステロールトランスポーターであるNPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) の阻害剤は、小腸上皮モデルによるシフォナキサンチンの取り込みと、マウスにおけるシフォナキサンチンの消化管吸収を有意に阻害した。さらに組換えタンパク質を用いた検討から、NPC1L1のN末端領域がシフォナキサンチンと直接結合することが示された。以上のことから、シフォナキサンチンの消化管吸収にはNPC1L1を介した促進拡散が関与していることが明らかとなった。

6. アルツハイマー病や認知症の進行に対する脳内炎症の関与が指摘されている。脳への物質輸送は血液脳関門によって厳密に制御されているが、実験動物やヒトの脳中からカロテノイドが検出されており、カロテノイドが血液脳関門を通過することも示唆されている。しかしながら、マリシカロテノイドの脳への蓄積性については情報が乏しい。そこで比較的多量に入手しやすく、脳機能改善作用も報告されているアスタキサンチンに注目し、摂食によるラット脳への蓄積性を調べたところ、投与4時間後と8時間後の血漿と脳からアスタキサンチンが検出された。さらに、アスタキサンチン含有飼料で5日間飼育したラットの海馬および大脳皮質からもアスタキサンチンが検出され、アスタキサンチンが脳へ蓄積し得ることが示された。

以上のように、マリシカロテノイドのなかでも、C8-ケトカロテノイドであるシフォナキサンチンが様々な炎症反応に対し、とくに強力な抑制作用を示すことが見出され、そのユニークな作用メカニズムが本論文によって明らかにされた。さらに食品機能性を理解するうえで重要である消化管吸収機構や蓄積性についても新規の知見が見出された。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

感染などによって誘導される一過性の強い炎症反応のみならず、低レベルで長期間持続する慢性炎症が様々な疾患に関与していることが明らかになっており、抗炎症物質には多種多様な疾患の予防と改善効果が期待される。本論文は、種々の炎症反応に対するマリカロテノイドの影響を評価し、さらには消化管吸収機構と体内への蓄積を明らかにすることで、新規食品機能性成分としての有用性を示したものである。とくに評価できる点は以下の通りである。

1. 細胞膜上の脂質ラフトに着目したスクリーニング条件を確立し、とくに非極性カロテノイドとC8-ケトカロテノイドが、BCRの脂質ラフトへの移行を阻害することを見出した。
2. 炎症に関わるマスト細胞の脱顆粒反応を阻害するマリカロテノイドとして、非極性カロテノイドとC8-ケトカロテノイドが強い活性を示すことを見出した。
3. 緑藻に含まれるシフォナキサンチンの抗炎症作用を動物レベルで確認し、そのメカニズムにスフィンゴミエリン合成の促進に関わることを明らかにした。
4. シフォナキサンチンはAGEsに関わる炎症反応も阻害することを見出し、そのメカニズムに小胞体ストレスの緩和作用に関わることを明らかにした。
5. シフォナキサンチンの消化管吸収には、小腸に発現しているコレステロールトランスporter NPC1L1に関わることを明らかにした。
6. 経口摂取されたアスタキサンチンは脳内に蓄積することを確認した。

以上のように、本論文はマリカロテノイドの抗炎症作用とそのユニークな作用メカニズムを明らかにし、消化管吸収機構とその蓄積性についても示した。これらの知見は、マリカロテノイドの新規食品機能成分としての有用性を示すものであり、海洋生物生産利用学、食品機能学、免疫学、細胞生化学の発展に寄与するところ大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、令和2年2月12日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）